

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. April 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/028582 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 29/16**, (74) **Anwalt: WABLAT, Wolfgang**; Potsdamer Chaussee 48, 14129 Berlin (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE2003/002871** (81) **Bestimmungsstaaten (national):** AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, US, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
26. August 2003 (26.08.2003) (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
102 44 847.7 20. September 2002 (20.09.2002) **DE**
- (71) Anmelder und
(72) **Erfinder: SPECK, Ulrich [DE/DE]; Fürstendamm 20, 13465 Berlin (DE).**
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHELLER, Bruno [DE/DE]; Nauwieserstrasse 39, 66111 Saarbrücken (DE).**
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*



WO 2004/028582 A1

(54) **Title: MEDICAL DEVICE FOR DISPENSING MEDICAMENTS**

(54) **Bezeichnung: MEDIZINISCHE VORRICHTUNG ZUR ARZNEIMITTELABGABE**

(57) **Abstract:** For selective treatment of diseased tissue sections or organ parts, the surface of medical devices entering into contact with areas thereof under pressure is coated with lipophilic substantially water-insoluble medicaments binding to various tissue components with good adherence thereto, said medicaments having an effect thereupon a short time after entering into contact therewith without exerting a harmful influence upon adjacent healthy tissue.

(57) **Zusammenfassung:** Zur selektiven Therapie erkrankter Gewebeabschnitte oder Organteile ist die Oberfläche von diese Bereiche unter Druck kontaktierenden medizinischen Vorrichtungen mit lipophilen, weitgehend wasserunlöslichen und an beliebige Gewebebestandteile bindenden Arzneistoffen guthaftend beschichtet, die an der betreffenden Stelle sofort nach Gewebekontakt in nur kurzer Kontaktzeit und ohne schädigenden Einfluss auf benachbartes gesundes Gewebe ihre Wirkung entfalten.

BEST AVAILABLE COPY

Medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft eine medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe für die selektive Therapie bestimmter Gewebeabschnitte oder Organteile und ein Verfahren zur Herstellung derartiger arzneimittelbeschichteter Geräte.

Zahlreiche Erkrankungen betreffen nicht den gesamten Organismus gleichzeitig sondern sind auf bestimmte Gewebearten, häufig auch auf sehr begrenzte einzelne Gewebebezirke oder Organteile beschränkt. Beispiele dafür finden sich unter den Tumor-, Gelenk- und Gefäßerkrankungen.

Die Pharmakotherapie auch dieser Erkrankungen erfolgt im allgemeinen durch orale oder intravenöse Gabe von Arzneistoffen, die sich im ganzen Körper verteilen und in vielen Fällen gerade bei schweren Erkrankungen unerwünschte Wirkungen in gesunden Geweben und Organen verursachen, die die therapeutische Anwendung begrenzen. Eine selektive Therapie der erkrankten Gewebe wurde mittels spezifisch an erkranktes Gewebe bindende Arzneistoffe (z. B. Antikörper) unter Beibehaltung des Applikationsweges oder durch selektive Verabreichung, z.B. durch direkte Injektion in das erkrankte Gewebe oder durch Zufuhr über Katheter zu den das erkrankte Gewebe versorgenden Blutgefäßen, erreicht. Im Falle der selektiven Verabreichung entstehen durch die meist kurze Wirkdauer der Arzneistoffe und die invasiven Verabreichungswege Probleme, da sich eine beliebig wiederholte Gabe verbietet. Bei selektiver Verabreichung über den das erkrankte Gewebe versorgenden Blutstrom ergibt sich das zusätzliche Problem ungenügen-

der Extraktion der Arzneistoffe bei der raschen Passage des Blutes oder der Wirkstofflösung durch die Blutgefäße.

5 Diesen Problemen wurde bisher durch unterschiedliche pharmazeutische Präparate mit verzögerter Wirkstofffreigabe, arzneimittelfreisetzende Implantate oder für längere Zeit funktionsfähige selektive Zugangswege wie implantierte Katheter etc. begegnet.

10 Es ist bereits bekannt, die Oberfläche von in den Körper eingebrachten medizinischen Geräten, insbesondere Kathetern, mit Mitteln zur Verbesserung der Gleitfähigkeit oder zur Verhinderung der Blutgerinnung, jedoch ohne therapeutische Wirkung, zu beschichten.

15 Darüber hinaus werden Katheter mit speziellen Vorrichtungen versehen, um Arzneimittel in die Arterienwand zu injizieren, beispielsweise mittels Nadeln oder hohem Injektionsdruck über eine an der Gefäßwand anliegende Perforation der Katheterwand.
20

Andere Prinzipien beruhen darauf, die Kontaktzeit zwischen Arterienwand und einer über den Katheter applizierten Wirkstoffzubereitung zu verlängern, indem entweder
25 der Blutstrom für einen entsprechenden Zeitraum unterbunden wird, z. B. Doppelballonkatheter mit zwischen den Ballons befindlicher mit der Arzneistofflösung gefüllter Kammer oder Hohlräumen zwischen der z.B. mit Wülsten versehenen Ballonaußenwand, wobei der Blutstrom durch einen
30 den Ballon passierenden Kanal in begrenztem Maße aufrechterhalten werden kann.

Gemäß der US 5 102 402 werden Arzneistoffe in Form von
35 Mikrokapseln zur verzögerten Wirkstofffreigabe lose in vorgeformten Vertiefungen von Ballonkathetern untergebracht. Nach Expansion des Ballons sollen die Mikrokap-

seln in die Gefäßwand gedrückt werden, dort verbleiben und den oder die Wirkstoffe langsam freisetzen. Zahlreiche Autoren schlagen auch vor, Arzneistoffe in Hydrogel eingebettet auf Ballonkatheter aufzubringen, wobei die
5 Funktion des Hydrogels als Haftmittel, zur Verbesserung der Gleitfähigkeit oder Verzögerung der Freisetzung der Arzneistoffe offen bleibt.

Nachteil der genannten Produkte ist in jedem Falle der
10 komplexe Aufbau mit entsprechenden Problemen bei Herstellung, Qualitätskontrolle und Kosten sowie zusätzlichen, Arzt und Patient belastenden Arbeitsschritten bei der Anwendung. Ein Teil der genannten Methoden führt zu einer über die beabsichtigte Gefäßerweiterung hinausgehenden
15 gänzlich unerwünschten Gefäßverletzung. Andererseits hat jede zur Verlängerung der Kontaktzeit vorgesehene Maßnahme eine zusätzliche Minderversorgung der nachgeschalteten Gewebe mit Blut und Sauerstoff zur Folge.

Der Vollständigkeit halber wird noch auf eine in der
20 WO 01/24866 beschriebenen Vorrichtung zum Verhindern der Restenose verwiesen, die mit einer von natürlichen Zellmembranen abgeleiteten lipiden Ceramide-Substanz beschichtet sind. Diese Substanz wird aufgrund ihrer bei
25 gebräuchlichen Arzneistoffen nicht anzutreffenden Affinität zu den Zellwänden der Arterienwand verwendet. In der Fachliteratur wird jedoch weiterhin die Auffassung vertreten, dass eine Arzneimittelprophylaxe der Restenose eine Freisetzung der erforderlichen Wirkstoffe über Tage
30 erfordert.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung für eine auf bestimmte Gewebebereiche oder Organteile begrenzte Arzneimittellabgabe bereitzustellen, die ohne
35 schädigenden Einfluss auf gesundes Gewebe eine starke therapeutische Wirkung ausübt, den Patienten nur wenig

belastet und mit geringem Aufwand angewendet und hergestellt werden kann.

5 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe mit einer gemäß den Merkmalen der Ansprüche 1 und 15 ausgebildeten bzw. hergestellten Vorrichtung gelöst. Aus den Unteransprüchen ergeben sich weitere Merkmale und vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung.

10 Durch die Erfindung werden in einem einfachen Herstellungsverfahren verbesserte arzneistofftragende Ballonkatheter oder ähnliche medizinische Vorrichtungen bereitgestellt, die vielseitig anwendbar sind und eine sofortige Wirkstofffreigabe ermöglichen. Überraschend und entgegen
15 der Lehrmeinung ist keine andauernde Wirkstofffreisetzung aus einer inerten Matrix (Polymer, Hydrogel, Mikrokapseln etc.) oder speziellen chemischen oder physikalischen Zuständen der Wirkstoffe erforderlich oder nützlich. Daher werden auch keine aufwendigen Techniken zur Produktion
20 oder Kontrolle von Depotformulierungen benötigt.

Die Beschichtung von auf Kathetern befindlichen Ballonen mit Arzneistoffen gemäß der vorliegenden Erfindung ist insofern von besonderem Nutzen als nach dem Erweitern von
25 Blutgefäßen oder anderen Hohlräumen im Körper mit den Ballonen häufig der Bedarf an therapeutischen Maßnahmen besteht, um eine Verengung oder einen Verschluss des mit dem Ballon unter Druck geschaffenen Lumens zu verhindern, Tumorwachstum zu begrenzen oder Heilungsprozesse einschließ-
30 lich der Bildung von Kollateralkreisläufen zu fördern. Dies kann durch Arzneistoffe erreicht werden, die ihre Wirkung in unmittelbarer Nähe der Ballonoberfläche entfalten. Die Arzneistoffe haften auf dem Weg zum Ziel - meist durch intensiv durchblutete Arterien - bis zur Ent-
35 faltung des Ballons fest auf diesem, werden dann während der kurzen, oft nur Sekunden andauernden Kontaktzeit des

entfalteten Ballons an das Gewebe in wirksamer Dosis abgegeben und von diesem in einer Weise aufgenommen, die das Abspülen durch den nach Deflation des Ballons sofort wieder einsetzenden Blutstrom vermeidet.

5

Zur Beschichtung sind erfindungsgemäß Drähte wie sie zur Führung von Kathetern verwendet werden, Nadeln und Katheter bzw. Teile von Kathetern, die zumindest für kurze Zeit mit Druck gegen erkrankte Gewebe gepresst werden, vorgesehen. Bevorzugte Kathetermaterialien sind Polyamide, Polyamid-Gemische und Copolymere, Polyethylenterephthalat, Polyethylen und Copolymere, Polyurethan, Naturkautschuk und dessen Derivate. Die Länge und der Durchmesser der für die Pharmakotherapie vorgesehenen Bereiche der Katheter bzw. Ballone ist für die Anwendung nicht von entscheidender Bedeutung, da die Dosierung in μg Wirkstoff/ mm^2 Oberfläche berechnet wird. Beispielsweise sind für die Koronardilatationen Ballone im Bereich von 2 - 4 mm Durchmesser und von 1,0-4,0 cm Länge gebräuchlich. Für andere Gefäße können auch Ballone bis zu > 20 mm Durchmesser und Längen bis zu > 10 cm eingesetzt werden. Die zu beschichtenden Oberflächen können glatt (d.h. ohne besondere Struktur zur Aufnahme der Wirkstoffe), aufgeraut oder in beliebiger Weise mit Strukturen versehen sein, wobei spezielle Oberflächenstrukturen nicht Voraussetzung für die Haftung der Wirkstoffe sind, die Haftung aber auch nicht behindern. Die Haftung der Wirkstoffe auf den Ballonoberflächen wird ausschließlich durch die Wahl geeigneter Lösungsmittel und ggf. die Haftung beeinflussende Zusatzstoffe bewirkt. Sie ist selbst auf äußerlich vollständig glatten Ballonoberflächen überraschend fest.

Alle Oberflächen können zusätzlich mit Substanzen beschichtet worden sein oder werden, die die Gleitfähigkeit der Produkte verbessern, die Gerinnung von Blut an der

35

Oberfläche verhindern oder sonstige Eigenschaften der Medizinprodukte verbessern, ohne dass die zur Beschichtung benutzten Materialien an die Umgebung abgegeben werden müssen und ohne dass die Beschichtung die Abgabe der
5 Wirkstoffe zur Behandlung der Zielgewebe und damit die Wirksamkeit wesentlich einschränkt.

Ballonkatheter werden aus sehr dünnen Kunststoffschläuchen durch Aufweitung eines Segments von 1 bis ca. 10 cm
10 Länge geformt. Die aufgeweitete, sehr dünnwandige Ballonmembran wird anschließend in mehrere längs zur Katheterachse angeordnete Falten gelegt und fest um die Katheterachse gewickelt, so dass der aufgeweitete Bereich im gefalteten Zustand einen nur minimal größeren Durchmesser
15 aufweist als der übrige Katheter. Die enge Faltung der Ballonhülle ist Voraussetzung für die problemlose Passage des Ballonkatheters durch Einführungsschleusen, Führungskatheter und z.B. stark verengte Abschnitte von Blutgefäßen.

20 Die Ballone von Kathetern können in gefaltetem und entfaltetem Zustand beschichtet werden, wobei in jedem Fall eine intakte, ausreichend gleichmäßige Beschichtung der Oberfläche erzielt wird und die Wirkstoffe auch während
25 des Einfaltens eines im entfaltenen Zustand beschichteten Ballonkatheters ausreichend fest an dessen Oberfläche haften.

Die Herstellung eines in entfaltetem Zustand beschichteten Ballons erfolgt ohne Beeinträchtigung der Beschichtung beispielsweise durch die Verwendung von Ballonhüllen mit vorgeformten Falten und Biegungen, deren Struktur im
30 Material durch das Aufdehnen nicht verloren geht und die nach Ablassen des Druckes aus dem Ballon bewirken, dass sich die Ballonhülle wieder regelrecht wenigstens lose
35 einfaltet, ohne dass es einer äußeren Kraft als primäre

Ursache bedarf. Erst danach werden die vorgeformten Falten von außen oder durch Vakuum zusammengepresst. In keinem Falle sind Falten zum Festhalten des Wirkstoffs erforderlich. Weiterhin kann die Einfaltung durch geringe mechanische Kräfte mittels sehr glatter Materialien bewirkt werden, wobei die Werkzeuge auch beispielsweise mit schlüpfrigen biokompatiblen Flüssigkeiten benetzt sein können, in denen sich die Wirkstoffe nicht oder jedenfalls nicht gut lösen.

10 Gemäß einer weiteren Erfindungsvariante werden die Ballone fertig gefalteter Ballonkatheter durch Tauchen in niedrig viskose Wirkstofflösungen beschichtet. Dabei dringen Lösungsmittel und Wirkstoff zwischen die extrem engen Falten und bilden dort einen überraschend gleichmäßigen und in der Dosis reproduzierbaren Belag, der durch keinen weiteren Arbeitsschritt beschädigt wird. Die außen anhaftende Lösung bzw. der nach Trocknen des Lösungsmittels außen anhaftende Belag kann dort belassen oder in einem weiteren Arbeitsschritt entfernt werden, so dass nur der von den Falten des Ballons verdeckte Wirkstoff erhalten bleibt.

25 Nach der Beschichtung kann bei gefaltetem Ballon ein Stent auf den Ballonkatheter geschoben und auf diesem festgepresst werden. Danach ist nur noch die Sterilisation, z. B. mittels Ethylenoxid, erforderlich.

30 Der so gestaltete Arbeitsgang ist außerordentlich einfach, wenig stör anfällig und auch mit mechanisch, chemisch und physikalisch empfindlichen Beschichtungsmaterialien durchzuführen. Es hat sich gezeigt, dass die Beschichtung nach diesem Verfahren zu keiner unerwünschten Lockerung oder Verklebung der Faltung führt und dass der derart aufgetragene Wirkstoff fest genug haftet, um auf dem Weg durch das Blut nicht abgetragen zu werden, ande-

rerseits bei Inflation des Ballons im Zielgewebe den Wirkstoff weitgehend freigibt.

Als Arzneistoffe kommen stark lipophile, weitgehend was-
5 serunlösliche, an beliebige Gewebebestandteile bindende
stark wirksame Arzneistoffe in Frage. Als lipophil werden
Arzneistoffe bezeichnet, deren Verteilungskoeffizient Bu-
tanol: wässriger Puffer pH 7 = 0.5, bevorzugt = 1 und be-
sonders bevorzugt = 5 bzw. Octanol: wässriger Puffer pH 7
10 = 1, bevorzugt = 10, besonders bevorzugt > 50 ist. Alter-
nativ oder zusätzlich sollen die Arzneistoffe zu > 10 %,
bevorzugt zu > 50 %, besonders bevorzugt zu > 80 % rever-
sibel und/oder irreversibel an Zellbestandteile binden.
Bevorzugt sind Substanzen zur Hemmung der Zellprolifera-
15 tion oder auch entzündlicher Prozesse oder Antioxidantien
wie Paclitaxel und andere Taxane, Rapamycin und verwandte
Substanzen, Tacrolimus und verwandte Substanzen, Corti-
coide, Sexualhormone (Östrogen, Estradiol, Antiandrogene)
und verwandte Substanzen, Statine, Epothilone, Probuco-
20 l, Prostacycline, Angiogeneseinduktoren etc.

Die Substanzen liegen bevorzugt als trockene Festsubstanz
oder als Öl auf den Oberflächen der unterschiedlichen Me-
dizinprodukte vor. Bevorzugt sind Partikel geringster
25 Größe (in der Mehrzahl < 5 µm, bevorzugt < 1 µm, beson-
ders bevorzugt < 0.1 µm), besonders bevorzugt sind amor-
phe, nicht kristalline Strukturen feinsten Partikelgröße,
die bei Kontakt mit Gewebe wegen ihrer großen Oberfläche
trotz grundsätzlich geringer Wasserlöslichkeit der Arz-
30 neistoffe rasch in Lösung gehen und nicht als Mikrokap-
seln fungieren, d. h. sich spontan und schnell lösen. Da-
bei ist es ausreichend, dass eine wirksame Dosis in Form
kleinster oder amorpher Partikel vorliegt; größere Parti-
kel tragen zwar zur Wirkstoffkonzentration im Gewebe kaum
35 bei, stören aber auch nicht. Die Dosierung richtet sich
nach der erwünschten Wirkung und der Wirksamkeit des ver-

wendeten Arzneistoffes. Sie kann bis zu 5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ erreichen, wobei dies keine Obergrenze darstellt. Geringere Dosierungen sind leichter zu realisieren.

- 5 Eine gute Haftung an den Oberflächen der Katheter, Nadeln oder Drähte bei Verbesserung der Aufnahme in die Gewebe wird durch Einbetten von stark lipophilen, schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen in eine leicht wasserlösliche Matrixsubstanz erreicht. Als Matrixsubstanzen sind niedermolekulare (Molekulargewicht < 5000 D, bevorzugt < 2000 D) hydrophile Substanzen wie in vivo verwendete Kontrastmittel und Farbstoffe für unterschiedliche diagnostische Verfahren in der Medizin, Zucker und verwandte Substanzen wie Zuckeralkohole, niedermolekulare Polyethylenglycole, 10 biokompatible organische und anorganische Salze wie z. B. Benzoate, Salze und andere Derivate der Salicylsäure etc. geeignet. Als Kontrastmittel sei auf die jodierten Röntgenkontrastmittel und die paramagnetischen Chelate verwiesen, Beispiele für Farbstoffe sind Indocyaningrün, 15 Fluorescein und Methylenblau. Hilfsstoffe können auch zur Verbesserung der Lagerfähigkeit der Produkte dienen, spezielle ergänzende pharmakologische Wirkungen verursachen oder der Qualitätskontrolle dienen.
- 25 In einer weiteren Ausführung können die pharmazeutischen Wirkstoffe an Partikel adsorbiert oder mit niedermolekularer Matrix auf die Oberflächen geeigneter Medizinprodukte aufgebracht werden. Als Partikel sind wiederum als biokompatibel bekannte Diagnostika wie Ferrite und diverse Kontrastmittel für die Sonographie geeignet. 30

Hilfsstoffe aller Art können in geringerer oder höherer Dosis als die Wirkstoffe eingesetzt werden.

- 35 Die Beschichtung der Medizinprodukte erfolgt mittels Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der genannten Arz-

neistoffe und Hilfsstoffe. Geeignete Lösungs- Suspendier- oder Emulsionsmedien sind beispielsweise Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat, Diethylether, Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Glycerin, Wasser oder Mischungen derselben. Die Auswahl der Lösungsmittel folgt entsprechend der Löslichkeit der Wirkstoffe und Zusatzstoffe sowie der Benetzung der zu beschichtenden Oberflächen und der Wirkung auf die Struktur der nach Verdampfen der Lösungsmittel zurückbleibenden Beschichtung und Partikel, deren Haftung auf der Oberfläche und die Wirkstoffübertragung in das Gewebe während sehr kurzer Kontaktzeiten.

Die Auftragung kann beispielsweise durch Tauchen, Bestreichen, Auftragen mittels Volumenmesseinrichtungen oder Besprühen jeweils bei unterschiedlichen Temperaturen und ggf. Dampfsättigungen der Lösungsmittel in der Atmosphäre geschehen. Der Vorgang kann mehrfach, ggf. auch unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Hilfsstoffe, wiederholt werden.

Die Ballone fertig gefalteter Ballonkatheter lassen sich durch Tauchen in wirkstoffhaltige Lösungen oder andere Maßnahmen erstaunlich gleichmäßig, reproduzierbar, in der Dosis steuerbar und ohne Beeinträchtigung der Funktion der Katheter beschichten. Bei wiederholtem Tauchen in ungesättigten Wirkstofflösungen kommt es wider Erwarten nicht zu einer vollständigen Ablösung des vorher aufgetragenen Wirkstoffs sondern zu einer reproduzierbaren Erhöhung des Wirkstoffgehaltes der Ballone.

Überschüssige Lösung bzw. überschüssige, außen lose anhaftende Substanzen aus der Beschichtungslösung können mit einfachen Methoden entfernt werden, ohne dass es zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit der Beschichtung kommt.

Die erfindungsgemäß ausgebildeten und hergestellten medizinischen Vorrichtungen unterschiedlicher Art kommen kurzzeitig, d. h. für Sekunden, Minuten oder wenige Stunden mit dem Gewebe in Kontakt. In einigen Fällen ist es
5 erwünscht, das Gewebe in unmittelbarer Nähe des Medizinproduktes pharmakologisch zu behandeln, zum Beispiel an überschießendem Wachstum als Reaktion auf eine Verletzung zu hindern oder Tumorwachstum zu reduzieren oder die Einsprossung von Blutgefäßen zu fördern oder Entzündungsreaktionen zu vermindern. In all diesen Fällen kann mit dem
10 oben beschriebenen Verfahren eine hohe lokale Arzneistoffkonzentration für erstaunlich lange Zeit erzielt werden. Ein wesentlicher Vorteil ist die außerordentliche Vielfalt der Einsatzmöglichkeiten der beschriebenen Produkte und Verfahren.
15

Eine bevorzugte Anwendung ist die Verminderung der durch die Gefäßdilatation mittels Ballonkathetern induzierte Hyperproliferation der Gefäßwände. Diese ist im Bereich
20 gegebenenfalls implantierter Gefäßstützen (Stents) auch durch Beschichtung der Stents mit Arzneistoffen zu erzielen, allerdings nur im unmittelbar durch den Stent bedeckten Gefäßbereich. Die beschichteten Ballonkatheter behandeln darüber hinaus die behandlungsbedürftigen Bereiche kurz vor und kurz hinter dem Stent, sie können ohne
25 erneute Stentimplantation den Bereich innerhalb bereits vorhandener Stents behandeln oder Gefäße, in die kein Stent implantiert werden soll oder kann. Vorteilhaft gegenüber den über einen langen Zeitraum Arzneistoff freisetzenden Stents ist die bessere Einheilung bei
30 gleichzeitig guter Hemmung der Hyperproliferation und das geringere Thromboserisiko.

Nachfolgend werden mehrere Ausführungsformen der Erfindung am Beispiel der Beschichtung von Ballonkathetern sowie in Bezug auf die Haftung der Beschichtung im Blut,
35

die Restenosehemmung und den Wirkstoffgehalt der Katheter beschrieben.

5 Beispiel 1:

Beschichten eines expandierten Ballonkatheters mit Paclitaxel in Ethylacetat

10 Ballonkatheter der Fa. BMT, Oberpfaffenhofen/ München, Deutschland, mit der Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße 2.5 mm x 20 mm, werden nach maximaler Expansion für 1 min. über die gesamte Ballonlänge in Ethylacetat, 18.8 mg Paclitaxel/ ml, + 1% pharmazeutisches Olivenöl, getaucht, getrocknet:

15 Paclitaxelgehalt 39 µg (nach Extraktion mit Ethanol, HPLC).

Beispiel 2:

20 Beschichten eines gefalteten Ballonkatheters mit Paclitaxel in Ethylacetat

25 Ballonkatheter der Fa. BMT, Oberpfaffenhofen/ München, Deutschland, mit der Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße 2.5 mm x 20 mm, werden im gefalteten Zustand für 1 min. über die gesamte Ballonlänge in Ethylacetat, 18.8 mg Paclitaxel/ ml, + 1% pharmazeutisches Olivenöl, getaucht, getrocknet:

Paclitaxelgehalt 69 µg.

30

Beispiel 3:

Beschichten eines gefalteten Ballonkatheters mit Paclitaxel in Ethylacetat

35

a) Ballonkatheter der Fa. BMT, Oberpfaffenhofen/ München, Deutschland mit der Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße

ße 2.5 mm x 20 mm, werden im gefalteten Zustand für 1 min. über die gesamte Ballonlänge in Ethylacetat, 16.6 mg Paclitaxel/ ml, getaucht, 4 h getrocknet:

Paclitaxelgehalt 54 µg

- 5 b) Ebenso, jedoch noch 2 mal 5 sec. mit 1 h Trocknungszeit nach jedem Tauchvorgang in Lösung A (= 3.33 ml Ethylacetat + 100.0 mg Paclitaxel) getaucht: Paclitaxelgehalt 126 µg

- 10 c) Ebenso, jedoch noch 4 mal 5 sec. mit 1 h Trocknungszeit nach jedem Tauchvorgang in die gleiche Lösung getaucht: Paclitaxelgehalt 158 µg

Beispiel 4:

- 15 Beschichten eines Ballonkatheters mit Paclitaxel in Aceton

20 350 mg Paclitaxel in 9.0 ml Aceton lösen; Ballonkatheter der Fa. BMT, Oberpfaffenhofen/ München, Deutschland mit der Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße 2.5 mm x 20 mm, werden im maximal expandierten Zustand für 1 min. über die gesamte Ballonlänge getaucht, entnommen, das Lösungsmittel wird bei Raumtemperatur 12 h getrocknet. Danach wird der Ballon deflatiert und mit PTFE-beschichtetem Werkzeug in üblicher Weise eingefaltet. Optional kann ein Stent geeigneter Größe auf den Ballon gecrimmt werden: 29 µg Paclitaxel auf dem Ballon.

30

Beispiel 5:

Beschichten eines Ballonkatheters mit Paclitaxel in Aceton

- 35 a) Tauchen gefaltete Ballonkatheter der Fa. BMT mit der Bezeichnung Allegro, Ballongröße 2.5 x 20 mm in ein

Gemisch von 0.15 ml Ethanol + 4.5 µl Ultravist 300 (Röntgenkontrastmittel der Schering AG, Berlin, Deutschland) + 1.35 ml Aceton + 0.8 mg Sudanrot + 30.0 mg Paclitaxel:

- 5 Die gefalteten Ballonabschnitte der Katheter werden 5 x getaucht, das 1. Mal für 1 Minute, dann 3 h Trocknungszeit, danach 4 mal für je 5 sec im Abstand von 1 h; danach wurde ein Stent aufgecrimpt und der Katheter mit Stent in üblicher Weise mit Ethylenoxid sterilisiert: Paclitaxelgehalt 172 µg, keine mittels HPLC de-
- 10 tektierbaren Zersetzungsprodukte des Wirkstoffs
- b) Statt Ultravist 300 wird eine gesättigte wässrige Mannit-Lösung zugesetzt
- c) Statt Ultravist 300 wird eine gesättigte wässrige Natrium-Salicylat Lösung, pH 7.5, zugesetzt.
- 15 d) Der fertigen Lösung nach (5a) werden 5 mg Acetylsalicylsäure zugesetzt.
- e) Der fertigen Lösung nach (5a) werden 5 mg Glycerin zugesetzt

20

Beispiel 6:

Haftung des Wirkstoffs in Blut

- 25 Es wurden 12 Ballonkatheter der Fa. BMT mit der Bezeichnung Allegro, Ballongröße 2.5 x 20 mm, verwendet. Je 6 Stück der gefalteten Ballonabschnitte der Katheter wurden entweder in [0.15 ml Ethanol + 4.5 µl Ultravist 300 + 1.35 ml Aceton + 0.8 mg Sudanrot + 30.0 mg Paclitaxel] o-
- 30 der in [1.5 ml Ethylacetat + 0.8 mg Sudanrot + 31.0 mg Paclitaxel] 5 x getaucht, das 1. Mal für 1 Minute, dann 3 h Trocknungszeit, danach 4 mal für je 5 sec im Abstand von 1 h; danach wurden je 3 gefaltete Ballone jeder Serie in 50 ml Humanblut 5 min bei 37 °C leicht bewegt und
- 35 dann zur Analyse des Paclitaxel-Gehaltes entnommen: Verminderung der Mittelwerte (n=3 je Beschichtungsmethode)

durch 5 Minuten Bewegung in Blut im Vergleich zu je 3 Kontrollkathetern, die nicht in Blut inkubiert wurden.

	Aceton:	12 %
5	Ethylacetat:	10 %

Beispiel 7:

10 Untersuchung der Restenosehemmung nach Angioplastie und Stentimplantation an den Koronarien von Schweinen

Gefaltete Ballonkatheter der Fa. BMT Typ Joker Lite, BMT 3.5 x 20 mm oder 3.0 x 20 mm wurden entweder in

15 Lösung A) 3.33 ml Ethylacetat (EA)+ 100.0 mg Paclitaxel oder in

Lösung B) 0.45 ml Ethanol + 100 µl Ultravist-370 + 4.5 ml Aceton (Ac) + 150.0 mg Paclitaxel

20 für 1 min eingetaucht und bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet. Ein weiterer (niedrige Dosis = L) bzw. 4 weitere (hohe Dosis = H) Tauchvorgänge wurden jeweils nur für 5 Sekunden am nächsten Tag im Abstand von 1 h durchgeführt.

25 Wirkstoffgehalt nach 2 maligem Tauchen in Lösung (B) im Mittel 250 µg, bei 5 maligem Tauchen in Lösung (B) 500µg, in Lösung (A) 400 µg.

30 Insgesamt 22 Schweinen wurde mittels der mit Paclitaxel beschichteten Katheter oder mittels unbeschichteter Katheter Stents in die linke Vorderwand- oder Seitenwand-Koronararterie implantiert, wobei die Gefäße zur Stimulation der Restenose durch Gewebhyperplasie leicht überdehnt wurden. Nach 5 Wochen wurden die Tiere reangiographiert und das Maß der Gefäßverengung auf den Angiogrammen mit einem automatischen Computerprogramm gemessen.

35

Gruppe	Stenose (%)
Unbeschichtet	50.49
AcL	20.22
EAH	36.01
AcH	0.86
p	.004

Quantitative Koronarangiographie 5 Wochen nach Stent-
 implantation mit unbeschichteten und beschichteten Kathe-
 tern; Stenose = prozentuale Verminderung des Lumendurch-
 messers im Bereich des Stents im Vergleich zu dem Lumen-
 durchmesser unmittelbar nach Stentimplantation Mittelwert
 und statistische Signifikanz des Behandlungseffekts.

10

Beispiel 8:

Wirkstoffgehalt der Katheter nach Gefäßdilatation und
 Stentimplantation

15 Die Ballone aus Beispiel 8 wurden nach Stentimplantation
 und Entnahme aus den Tieren auf ca. 3 cm Länge von den
 Ballonkathetern abgetrennt und in 1.5 ml Ethanol über-
 führt. Der Paclitaxelgehalt wurde mittels HPLC bestimmt.
 Alle verfügbaren beschichteten Ballone und eine Auswahl
 20 unbeschichteter Ballone wurden untersucht.

Koronar,

3.0 x 20 mm, Beschichtung: Ac hoch 38 ± 4 µg (n=4)
 Ac niedrig 22 ± 5 µg (n=2)
 EEE hoch 41 (n=1)

25 3.5 x 20 mm, Beschichtung: Ac hoch 37 ± 10 µg (n=8)
 Ac niedrig 26 ± 6 µg (n=8)
 EEE hoch 53 ± 9 µg (n=9)

Unbeschichtet (unabhängig von Größe und Gefäßgebiet)

0.9 ± 1.0 µg (n=7)

30

Aus Beispiel 6 ergibt sich, dass maximal 10 % der Dosis verloren gehen bevor der Ballon expandiert wird und ca. 10 % der Dosis auf dem Ballon verbleiben.

5

Beispiel 9:

Probucol wird in einer Konzentration von 100 mg/ ml in Aceton eingebracht; die Lösung wird wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben zum Beschichten der Ballonkatheter eingesetzt.

10

Beispiel 10:

Rapamycin wird in einer Konzentration von 10 mg/ ml in Diethylether gelöst. Die Beschichtung der Ballonanteile der Katheter erfolgt wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben; die Ballone sollen nach der Entnahme aus der Beschichtungslösung möglichst sofort horizontal ausgerichtet und ständig um ihre Längsachse gedreht werden.

20

Beispiel 11:

Epothilon B wird in einer Konzentration von 2 mg/ ml in Ethylacetat gelöst; die Lösung wird wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben zum Beschichten der Ballonkatheter eingesetzt.

25

30

Patentansprüche

1. Medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe für
5 die selektive Therapie bestimmter erkrankter Gewebe-
abschnitte oder Organteile, dadurch gekennzeichnet,
dass an der Oberfläche von zumindest kurzzeitig das
erkrankte Gewebe unter Druck kontaktierenden Vorrich-
tungen lipophile, weitgehend wasserunlöslichen, an
10 beliebige Gewebestandteile bindende Arzneistoffe
mit nach Gewebekontakt sofortiger Wirkstofffreigabe
haften.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
15 dass als Wirkstoffträger Ballonkatheter ohne oder in
Verbindung mit Stents, Katheter und/oder Teile von
diesen, Nadeln und Führungsdrähte sowie Stents vorge-
sehen sind.
- 20 3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass für die Beschichtung mit Arzneistoff Ballone mit
vorgeformten Längsfalten vorgesehen sind, deren Nei-
gung zur Rückfaltung durch das Aufdehnen nicht verlo-
ren geht.
- 25 4. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass die Ballone aus sehr glattem Material bestehen,
auf dem die Arzneistoffe ausreichend gut haften, um
den für die Einfaltung notwendigen Kräften im Wesent-
30 lichen unbeschadet zu widerstehen.
5. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass in fertig gefaltetem Zustand durch Tauchen in
einer niedrig viskosen Wirkstofflösung beschichtete
35 Ballone vorgesehen sind.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass nur der von den Falten abgedeckte Bereich mit dem nach dem Auftragen getrockneten Arzneistoff bedeckt ist.
- 5
7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophilen Arzneistoffe Substanzen zur Hemmung der Zellproliferation oder entzündlicher Prozesse sind oder Antioxidation sind.
- 10
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneistoffe Paclitaxel und andere Taxane, Rapamycin und verwandte Substanzen, Tacrolimus und verwandte Substanzen, Corticoide, Sexualhormone und
- 15
- verwandte Substanzen, Statine, Epothilone, Probucol, Prostacycline oder Angiogeneseinduktoren sind.
9. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophilen Arzneistoffe als trockene Festsubstanz oder Öl auf der Oberfläche des
- 20
- betreffenden Erzeugnisses vorliegen.
10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die wirksame Dosis der Arzneistoffe amorphe
- 25
- Strukturen in einer Partikelgröße zwischen $<0,1 \mu\text{m}$ und $5 \mu\text{m}$ umfassen, die wegen ihrer großen Oberfläche trotz geringer Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe schnell in Lösung gehen.
- 30
11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophilen Arzneistoffe zur Erzielung einer guten Haftwirkung an der Oberfläche der Vorrichtung und zur Verbesserung der Aufnahme in das Gewebe in eine leicht wasserlösliche Matrixsubstanz eingebettet
- 35
- sind.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrixsubstanz aus einem niedermolekularen hydrophilen Stoff mit einem Molekulargewicht <5000 D besteht.
- 5
13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophilen Arzneistoffe an Partikel absorbiert oder mit niedermolekularer Matrix auf die Oberfläche der Vorrichtung aufgebracht sind.
- 10
14. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberflächen zusätzlich mit Substanzen zur Beeinflussung bestimmter Eigenschaften, wie der Gleitfähigkeit der Vorrichtung oder der Verringerung der Blutgerinnung, beschichtet sind.
- 15
15. Verfahren zur Herstellung der Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophilen Arzneistoffe und die Hilfsstoffe in einem Lösungs-, Suspendier- oder Emulsionsmedium durch Tauchen, Streichen, Sprühen oder mittels Volumenmeseinrichtung auf die Oberfläche der Vorrichtung aufgebracht, wobei überschüssige Medien und lose an der Oberfläche haftende Substanzen entfernt werden.
- 20
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Beschichtungsvorgang bei reproduzierbarer Erhöhung des Wirkstoffgehalts mit gleichen oder verschiedenen Lösungs-, Suspendier- oder Emulsionsmedien und/oder Hilfsstoffen mehrfach durchgeführt wird.
- 25
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungs-, Suspendier- und Emulsionsmedien Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat, Diethylether, Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Glycerin, Wasser oder Mischungen derselben eingesetzt werden.
- 30
- 35

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoffträger weitgehend anwendungsbereite gefaltete Ballone vorgesehen sind,
5 die vor oder nach der Sterilisation ohne oder mit aufgebrachtem Stent beschichtet werden.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Ballone in entfaltetem Zustand mit den
10 betreffenden lipophilen Arzneistoffen beschichtet werden und das Falten der Ballone mit besonders gleitfähigem, ggf. mit biokompatiblen Gleitmedien benetztem Werkzeug durchgeführt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass mit einem Ballonkatheter verbundene Stents vor
15 oder nach einem Beschichtungsvorgang montiert werden.
21. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die fertig beschichtete Vorrichtung mittels E-
20 thylenoxid sterilisiert wird.
22. Verwendung der gemäß den Ansprüchen 1 bis 21 ausgebildeten und hergestellten medizinischen Vorrichtungen
25 zur Behandlung von Gefäßerkrankungen oder Durchblutungsstörungen.
23. Verwendung der gemäß den Ansprüchen 1 bis 21 ausgebildeten und hergestellten medizinischen Vorrichtungen
30 zur Schaffung von offenen Passagen im Körper.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 03/02871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L29/16 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61M A61F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 370 614 A (AMUNDSON RODNEY R ET AL) 6 December 1994 (1994-12-06) column 1, line 63 -column 2, line 17,58-68 column 3, line 38-52 column 4, line 22-30,45-57 claims	1-5, 7-18,20, 21
X	WO 00 44414 A (FAN YOU LING ;UNION CARBIDE CHEM PLASTIC (US)) 3 August 2000 (2000-08-03) page 3, paragraph 2 page 7, paragraph 2 page 13 page 14, paragraph 3 --- -/--	1,2,4, 7-9, 15-18,20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2004

Date of mailing of the international search report

04/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati application No

PCT/DE 03/02871

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 15282 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 17 September 1992 (1992-09-17) page 3, paragraphs 2,3,5 page 4, paragraphs 2,3 page 5, paragraph 1 ---	1
A	US 2002/123505 A1 (BURKE SANDRA E ET AL) 5 September 2002 (2002-09-05) paragraph '0063! paragraph '0070! paragraph '0072! ---	1
A	WO 00 45744 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC ;WANG LIXIAO (US); STANSLASKI JOEL (US); Y) 10 August 2000 (2000-08-10) claims ---	1
A	WO 92 11890 A (MEDTRONIC INC) 23 July 1992 (1992-07-23) cited in the application claims ---	1
A	DE 42 25 553 C (RUDOLF MICHAEL DR) 11 May 1994 (1994-05-11) column 2, line 48-52 claims -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/02871

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5370614	A	06-12-1994	US 5324261 A	28-06-1994
			US 5102402 A	07-04-1992
			CA 2077539 A1	05-07-1992
			DE 69119753 D1	27-06-1996
			DE 69119753 T2	23-01-1997
			EP 0519063 A1	23-12-1992
			IE 920018 A1	15-07-1992
			JP 5505132 T	05-08-1993
			JP 3327470 B2	24-09-2002
			WO 9211890 A1	23-07-1992
			US 5893840 A	13-04-1999
WO 0044414	A	03-08-2000	AU 2737300 A	18-08-2000
			BR 0009139 A	27-11-2001
			CA 2368196 A1	03-08-2000
			EP 1148898 A1	31-10-2001
			JP 2002535090 T	22-10-2002
			WO 0044414 A1	03-08-2000
WO 9215282	A	17-09-1992	US 5171217 A	15-12-1992
			AT 181825 T	15-07-1999
			AU 652625 B2	01-09-1994
			AU 1575292 A	06-10-1992
			CA 2105079 A1	29-08-1992
			DE 69229566 D1	12-08-1999
			DE 69229566 T2	02-03-2000
			EP 0724429 A1	07-08-1996
			ES 2137947 T3	01-01-2000
			JP 6505661 T	30-06-1994
			WO 9215282 A2	17-09-1992
US 2002123505	A1	05-09-2002	US 6329386 B1	11-12-2001
			US 6015815 A	18-01-2000
			WO 03022807 A2	20-03-2003
			WO 03022324 A1	20-03-2003
			US 2003129215 A1	10-07-2003
WO 0045744	A	10-08-2000	US 6419692 B1	16-07-2002
			AU 2724800 A	25-08-2000
			EP 1150622 A1	07-11-2001
			JP 2002536058 T	29-10-2002
			WO 0045744 A1	10-08-2000
			US 2002151844 A1	17-10-2002
WO 9211890	A	23-07-1992	US 5102402 A	07-04-1992
			CA 2077539 A1	05-07-1992
			DE 69119753 D1	27-06-1996
			DE 69119753 T2	23-01-1997
			EP 0519063 A1	23-12-1992
			IE 920018 A1	15-07-1992
			JP 5505132 T	05-08-1993
			JP 3327470 B2	24-09-2002
			WO 9211890 A1	23-07-1992
			US 5370614 A	06-12-1994
			US 5893840 A	13-04-1999
			US 5324261 A	28-06-1994
DE 4225553	C	11-05-1994	DE 4225553 C1	11-05-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatic Aktenzeichen

PCT/DE 03/02871

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L29/16 A61L31/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61M A61F A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 370 614 A (AMUNDSON RODNEY R ET AL) 6. Dezember 1994 (1994-12-06) Spalte 1, Zeile 63 -Spalte 2, Zeile 17,58-68 Spalte 3, Zeile 38-52 Spalte 4, Zeile 22-30,45-57 Ansprüche ---	1-5, 7-18,20, 21
X	WO 00 44414 A (FAN YOU LING ;UNION CARBIDE CHEM PLASTIC (US)) 3. August 2000 (2000-08-03) Seite 3, Absatz 2 Seite 7, Absatz 2 Seite 13 Seite 14, Absatz 3 ---	1,2,4, 7-9, 15-18,20
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Februar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatic Aktenzeichen
PCT/DE 03/02871

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 15282 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 17. September 1992 (1992-09-17) Seite 3, Absätze 2,3,5 Seite 4, Absätze 2,3 Seite 5, Absatz 1 ---	1
A	US 2002/123505 A1 (BURKE SANDRA E ET AL) 5. September 2002 (2002-09-05) Absatz '0063! Absatz '0070! Absatz '0072! ---	1
A	WO 00 45744 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC ;WANG LIXIAO (US); STANSLASKI JOEL (US); Y) 10. August 2000 (2000-08-10) Ansprüche ---	1
A	WO 92 11890 A (MEDTRONIC INC) 23. Juli 1992 (1992-07-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1
A	DE 42 25 553 C (RUDOLF MICHAEL DR) 11. Mai 1994 (1994-05-11) Spalte 2, Zeile 48-52 Ansprüche -----	1

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210****Fortsetzung von Feld I.1**

Obwohl die Ansprüche 22 und 23 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 22,23

Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 03/02871

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 22, 23
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatio Aktenzeichen

PCT/DE 03/02871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5370614 A	06-12-1994	US 5324261 A	28-06-1994
		US 5102402 A	07-04-1992
		CA 2077539 A1	05-07-1992
		DE 69119753 D1	27-06-1996
		DE 69119753 T2	23-01-1997
		EP 0519063 A1	23-12-1992
		IE 920018 A1	15-07-1992
		JP 5505132 T	05-08-1993
		JP 3327470 B2	24-09-2002
		WO 9211890 A1	23-07-1992
		US 5893840 A	13-04-1999
WO 0044414 A	03-08-2000	AU 2737300 A	18-08-2000
		BR 0009139 A	27-11-2001
		CA 2368196 A1	03-08-2000
		EP 1148898 A1	31-10-2001
		JP 2002535090 T	22-10-2002
		WO 0044414 A1	03-08-2000
WO 9215282 A	17-09-1992	US 5171217 A	15-12-1992
		AT 181825 T	15-07-1999
		AU 652625 B2	01-09-1994
		AU 1575292 A	06-10-1992
		CA 2105079 A1	29-08-1992
		DE 69229566 D1	12-08-1999
		DE 69229566 T2	02-03-2000
		EP 0724429 A1	07-08-1996
		ES 2137947 T3	01-01-2000
		JP 6505661 T	30-06-1994
		WO 9215282 A2	17-09-1992
US 2002123505 A1	05-09-2002	US 6329386 B1	11-12-2001
		US 6015815 A	18-01-2000
		WO 03022807 A2	20-03-2003
		WO 03022324 A1	20-03-2003
		US 2003129215 A1	10-07-2003
WO 0045744 A	10-08-2000	US 6419692 B1	16-07-2002
		AU 2724800 A	25-08-2000
		EP 1150622 A1	07-11-2001
		JP 2002536058 T	29-10-2002
		WO 0045744 A1	10-08-2000
		US 2002151844 A1	17-10-2002
WO 9211890 A	23-07-1992	US 5102402 A	07-04-1992
		CA 2077539 A1	05-07-1992
		DE 69119753 D1	27-06-1996
		DE 69119753 T2	23-01-1997
		EP 0519063 A1	23-12-1992
		IE 920018 A1	15-07-1992
		JP 5505132 T	05-08-1993
		JP 3327470 B2	24-09-2002
		WO 9211890 A1	23-07-1992
		US 5370614 A	06-12-1994
		US 5893840 A	13-04-1999
		US 5324261 A	28-06-1994
DE 4225553 C	11-05-1994	DE 4225553 C1	11-05-1994

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.